

V. OLÁH ANNA DR.¹, ARATÓ GABRIELLA DR.², M. KOVÁCS ÁGOTA¹, KAPPELMAYER JÁNOS DR.¹¹DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen,²Markhot Ferenc Kórház Kft., Központi Laboratórium, Eger

AZ LDL-KOLESZTERIN MEGHATÁROZÁS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK DIAGNOSZIKÁJÁBAN AZ LDL-KOLESZTERIN ÉLVONALBELI TESZTTÉ VÁLT. MIVEL A FRIEDEWALD-KÉPLETTEL SZÁMÍTOTT LDL-C VAGY A LIPOPROTEIN ELEKTROFORÉZIS MA MÁR NEM ELÉGITI KI A KLINIKAI IGÉNYEKET, HOMOGÉN ENZIMATIKUS LDL-C REAGENSEKET FEJLESZTETEK KI. BÁR A SZÁMÍTOTT ÉS DIREKT LDL-C KÖZÖTTI KORRELÁCIÓ JÓ, A SZÁMÍTOTT ÉRTÉK ÁLTALÁBAN LEFELÉ TORZÍT MÁR NORMÁL TRIGLICERIDSZINTNÉL IS. A MAI REAGENSEK KÉT FŐ TÍPUSA AZ ELIMINÁCIÓS ÉS A SZELEKTÍV SZOLUBILIZÁCIÓS ELVŰ. AZ ELIMINÁCIÓS MÓDSZER ELŐBB "MASZKOLJA" AZ LDL-C-T, ÉS ELSŐ LÉPÉSBEN A NEM-LDL TÍPUSÚ LIPIDEKET ELIMINÁLJA, MAJD A SZABADDÁ TETT LDL-C-BŐL KOLESZTERINÉSZTERÁZZAL ÉS OXIDÁZZAL EGY SZÍNES TERMÉKET KÉPEZ. A SZELEKTÍV SZOLUBILIZÁCIÓS DETERGENS JELENLÉTÉBEN ELVILEG CSAK AZ LDL-C REAGÁL A FENTI ENZIMEKKEL, A TÖBBI LIPIDRÉSZECSKE GÁTOLT. EZ UTÓBBI MÓDSZERNÉL ELŐFORDUL, HOGY MÁJBETEGEKNÉL RENDKÍVÜL ALACSONY LDL-C-T KAPUNK MÉG NORMÁL ÉS MAGAS ÖSSZKOLESZTERIN MELLETT IS. BÁR ISMERT, HOGY A MÁJBETEGEKBEN CSÖKKEN A REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT, ITT A FELHALMOZÓDOTT BILIRUBIN ÉS EPESAVAK GÁTOLHATJÁK A FENTI REAKCIÓT. MIVEL AZ ELIMINÁCIÓS MÓDSZERT EZEN DETERGENSEK NEM ZAVARJÁK, ELIMINÁCIÓS REAGENSEKKEL A ÖSSZKOLESZTERINNEK ÉS A LIPOPROTEIN ELEKTROFORÉZISNEK MEGFELELŐ MAGASABB LDL-C-T KAPUNK. A METODIKAI KÜLÖNBBSÉGEK MIATT AZ LDL-C SZÁMÍTÁSA HELYETT MA A DIREKT MEGHATÁROZÁS JAVASOLT, ÉS NEM AJÁNLOTT A KÉT MÓDSZER KOMBINÁCIÓJA (PL. LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIA KÖVETÉSE). AZ ERDEMÉNYEK ÖSSZEVETÉSÉT SEGÍTI, HA A LELETEN SZEREPEL AZ LDL-C MÓDSZER (DIREKT/SZÁMÍTOTT).

Kulcsszavak: Friedewald-formula, homogén enzimátikus assay, elimináció, LDL-koleszterin, szelektív szolubilizáció

THE ACTUALITIES OF LDL-C MEASUREMENT. LOW DENSITY LIPOPROTEIN BECAME A FRONT LINE DIAGNOSTIC MARKER OF CARDIOVASCULAR DISEASES. BECAUSE THE LIMITATION OF PREVIOUSLY USED LIPID ELECTROPHORESIS AND DIFFERENT FORMULAS FOR CALCULATING LDL-C, DIRECT HOMOGENOUS ENZYMATIC ASSAYS WERE DEVELOPED FOR CLINICAL USE. ALTHOUGH CALCULATED LDL-C HAS GOOD CORRELATION WITH DIRECT LDL-C, CALCULATED LDL SHOWS CONSIDERABLE NEGATIVE BIAS EVEN AT NORMAL TRIGLYCERIDE LEVELS. FOR LDL-C MEASUREMENT TWO APPROACHES ARE GENERALLY AVAILABLE: ELIMINATION AND SELECTIVE SOLUBILIZATION. IN CASE OF THE ELIMINATION PROCEDURE, LDL-C IS MASKED, FIRST THE NON-LDL PARTICLES ARE ELIMINATED, AND THEN THE RELEASED LDL-C REACTS WITH CHOLESTEROL-ESTERASE AND OXIDASE FORMING A COLOR PRODUCT. UPON SELECTIVE SOLUBILIZATION ONLY THE LDL-C REACTS WITH ENZYMES, BECAUSE NON-LDL-C-S ARE INHIBITED. IN SOME PATIENTS WITH LIVER DISEASE, SELECTIVE SOLUBILIZATION RESULTED IN EXTREMELY LOW LDL-C WITH NORMAL OR ELEVATED TOTAL-CHOLESTEROL LEVELS. BESIDE THE DECREASED REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT SOME INTERACTION MAY OCCUR BETWEEN ELEVATED BILIARIC COMPONENTS AND THE REAGENT. THE ELIMINATION METHOD IS NOT INHIBITED, LDL-C IS IN ACCORDANCE WITH TOTAL-CHOLESTEROL AND ELECTROPHORETIC DATA. BECAUSE OF THE METHODOLOGICAL LIMITATIONS TODAY THE GUIDELINE IS: DON'T GUESS, MEASURE IT! FOR MONITORING OF LIPID LEVELS PARALLEL USE OF CALCULATED AND DIRECT-LDL-C IS NOT SUGGESTED. COMPARISON OF LDL-C RESULTS IS ADEQUATE WHEN THE METHOD (DIRECT/CALCULATED) IS INDICATED.

Keywords: Friedewald formula, homogenous LDL-C assays, LDL-C, elimination, selective solubilization

Az elmúlt évtizedben a kardiovaszkuláris betegségek diagnosztikájában és az egyre intenzívebb lipidcsökkentő terápiák monitorozásában az LDL-koleszterin (LDL-C) kiemelt fontosságú teszté vált. Ennek elsődleges oka az, hogy az ateroszklerotikus plakkok koleszterintartalma főként az LDL-C-ből származik. Az 1995. évi National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II. (NCEP-ATP-II.) ajánlása óta a hiperkoleszterinémiás bete-

gek diagnózisa és kezelése nagyrészt LDL-C koncentráció meghatározásán alapul (1–3). A 2001. évi NCEP-ATP-III. irányelv csökkentette az LDL-C-célértékeket: szív-koszorúér-betegség kockázati besorolásnál optimálisnak a 2,59 mmol/l alatti LDL-C-t tekinti a korábbi <3,4 mmol/l helyett (4). Az ajánlást követően nagyszámú betegen végzett vizsgálatok hívták fel a figyelmet arra, hogy a korábban megadott LDL-C-célértéknél alacsonyabb LDL-C

mellett kifejezettebb volt az ateroszklerózis progressziójának csökkenése, és kedvezőbbek voltak a klinikai eredmények (5–9). Ezen evidenciák 2004-ben a korábbi ATP-III. ajánlás módosításához vezettek.

A meglévő korábbi három kockázati kategórián kívül megjelöltek egy nagyon magas rizikójú betegcsoportot. Ebbe a csoportba azok az egyének tartoztak, akik definitív koszorúér-betegség mellett vagy diabetes

mellitusuk, vagy metabolikus szindrómájuk, vagy akut koronária szindrómájuk volt, vagy erős dohányosok voltak. Ebben a csoportban LDL-C-célértéknek 1,8 mmol/l-es értéket adtak meg (10).

Így ma a korszerű laboratóriumi diagnosztika egyik kihívása az LDL-C pontos, reprodukálható mérése (11). Az NCEP-ATP-II. szerint az LDL-C teljes analitikai hibája nem lehet nagyobb 12%-nál. Ahhoz, hogy ennek eleget tegyünk, ismernünk kell a számított és direkt LDL-C meghatározások metodikai korlátait és az eredmények módszerfüggését.

Az LDL-C meghatározás referencia módszere még ma is a hosszadalmas ultracentrifugálás. Különböző lipidfrakciók identifikálására alkalmazható a lipid elektroforézis, azonban LDL-C meghatározásra egészen a közelmúltig legtöbbször a Friedewald-formulát használták (12):

$$LDL-C = CHOL - HDL-C - TG/2,2$$

(valamennyi érték mmol/l-ben értendő)

A számított LDL-C hátrányai:

1. A kalkulált LDL-C-ben három különböző teszt analitikai és biológiai varianciája összegződik, így ez általában nem felel meg az NCEP elvárásának.
2. A kalkulált LDL-C nem alkalmazható ~4,5 mmol/l feletti trigliceridnél (TG), sőt mai ismereteink szerint már normál TG esetén is jelentős alábecslést okoz.

Egy hazai vizsgálat szerint 2-3 mmol/l TG-szintnél a számított LDL-C ~13%-kal, 4 mmol/l feletti TG-nél pedig ~30%-kal lefelé torzít a direkt LDL-C-hez képest (13). A számított LDL-C erősen függ a TG-től, azaz legutóbbi étkezés óta eltelt időtől, amely nehezen kontrollálható (1. táblázat).

3. A fentiekben túl a számított LDL irreális lehet az alábbi esetekben:

- emelkedett a VLDL vagy a kilomikron,
- számított LDL-ben magas Lp(a), apoA-B komplex van: valós LDL + Lp(a) + apoA-B,
- diabétesz,
- májfunkció eltérése,
- menopauza,
- obesitas.

Ezért a közelmúltban a laboratóriumok megkezdték a direkt LDL-C módszerek bevezetését:

1. generációs (heparán-, dextránszulfát),
2. generációs ApoA1 és Apo E immunseparáció (14),
3. generációs (homogén enzimatisz teszt).

AZ LDL-C MÓDSZERVÁLTÁS SORÁN FELMERÜLŐ PROBLÉMÁK ISMERTETÉSE

A homogén enzimatisz LDL-C mérések az Egri Markhot Ferenc Kórházban Randox reagenssel (Hitachi 912) illetve Diagnosticum reagenssel (Advia 1650) és a DEOEC

KBMPI-ben Roche (Integra-800, Modular P) és Beckman Coulter/Olympus LDL-C reagenssel és kalibrátorral (Modular P) történtek. A mai LDL-C reagensz a következő elven alapulnak:

1. *Eliminációs módszer* (Randox, Beckman Coulter/Olympus, Diagnosticum reagensz): Ez a módszer első lépésben a kilomikronokat, VLDL-t és HDL-t eliminálja specifikus körülmények között, a képződött H_2O_2 -t katalázzal elbontja, majd a katalázt kiiktatja. Második lépésben csak a szabaddá tett LDL-t méri kolorimetriás enzimatisz reakcióval (1. ábra).

Az eliminációs tesztek lineárisak ~0,1–10 mmol/l LDL-C-ig, 11 mmol/l alatti TG általában nem zavarja, de a számított és direkt LDL-C különbsége függ a trigliceridszinttől (2. ábra).

2. *Szelektív szolubilizációs módszer* (Roche, Diagon LDL-C reagensz):

Homogén enzimatisz koleszterin-meghatározásnál egy szelektív oldószert alkalmaznak. Az ebben lévő szénhidrát/ Mg^{++} jobban kötődik a nem LDL-frakciókhoz, így ezek reaktivitása csökken (HDL < kilomikron < VLDL) és csak az LDL válik hozzáférhetővé a koleszterinészteráz és koleszterin-oxidáz számára (3. ábra).

Az ilyen tesztek lineárisak ~0,1–14 mmol/l

1. TÁBLÁZAT: NEM ÉHOMI MINTA PREANALITIKAI HIBÁJA AZ ÉHOMI MINTÁHOZ KÉPEST.

ÉTKEZÉS ÓTA ELTelt IDŐ	DIREKT LDL ELTÉRÉSE	SZÁMÍTOTT LDL ELTÉRÉSE
3H	-8%	-30%
6H	-6%	-15%
9H	-0%	-8%

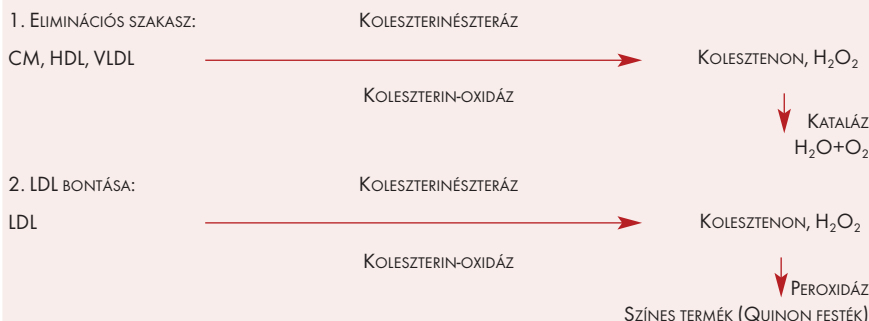
6 ILLETVE 3 ÓRA ÉHEZÉS UTÁN A DIREKT LDL-C 6-8%-KAL, A SZÁMÍTOTT LDL-C 15-30 %-KAL KEVESEBB, MINT A 9 ÓRA ÉHEZÉS UTÁN MÉRTE ÉRTÉK (0%)

LDL-C-ig, 13 mmol/l-ig a TG nem zavarja. A számított LDL-C itt is lefelé torzít a direkt tesztet képest, s ez a TG-szinttel arányos (4. ábra).

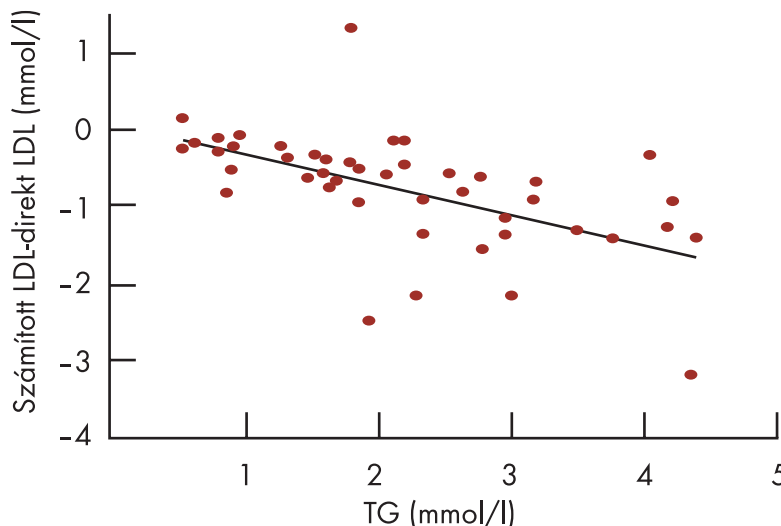
A homogén enzimatisz LDL-C-tesztek megfelelnek a NCEP elvárásának: az analitikai hiba (CVa) egy sorozaton belül <2%, a sorozatok között pedig 2-5% lehet.

Az LDL-C egy heterogén lipidfrakció. Ebben az 1,006-1,063 kg/l sűrűség tartományban a lipoprotein elektroforézis szerint előfordulhat IDL, VLDL-remnant, Lp(a). Bármilyen korszerűek is a mai reagensz, nem minden komponensre optimalizáltak. Ilyen mintákban előfordulhat, hogy a magas TG tartalmú komponensek egy részét a direkt mérésnél LDL-hez mérjük, ugyanakkor a magas TG levonása miatt a

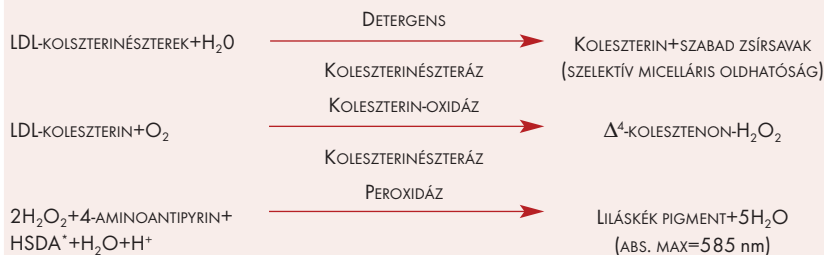
1. ÁBRA: ELIMINÁCIÓS MÓDSZER ELVE



2. ÁBRA: LDL-KOLESZTERIN 61 AZNAPI SZÉRUMBÓL RANDOX DIREKT LDL-C REAGENSSEL (HITACHI 912, RANDOX HDL/LDL-C KALIBRÁTORRAL) ÉS FRIEDEWALD-FORMULÁVAL



3. ÁBRA: SZELEKTÍV SZOLUBILIZÁCIÓS MÓDSZER ELVE



számított LDL-C a vártnál kisebb lesz. Vizsgálataink alapján egyetértünk Aufenanger (16) javaslatával: „Ne talál-gass – mérd meg!”

EGYÉB FORMULÁK AZ LDL-SZUBFRAKCIÓK BECSLÉSÉRE

Az Lp(a)-ra nem ható statinterápiák követésekor a tényleges LDL-C-csökkenés a mérvadó. Ezért, ha csak a Friedewald-féle LDL-C szerepelt a leleten, ezt a magas Lp(a)-val próbálták „korrigálni”. Ezt 2001-ben vetették fel (17), de azóta is inkább a direkt meghatározás ajánlott.

Az LDL-C meghatározást az is bonyolítja, hogy a hozzá tartozó Lp(a) nagy egyéni variációt mutat, nemtől függő, és az afro-amerikaiaknál 2-3× magasabb mint a kaukázusi populációban.

Multivariancia analízis szerint az LDL-C függ a HDL₂ szubfrakciótól, a TG-től és a nemtől (18). Ezért ma a NCEP az LDL-C és Lp(a) egymástól független direkt meghatározását javasolja.

Ugyancsak módosítja az LDL-C atherogén hatását a LDL-C partikulák méret szerinti eloszlása. Mai tudásunk szerint az érlelmeszedés szempontjából legveszélyesebbek a kisméretű, sűrű LDL részecskék.

Ezek méretének becslésére alkalmazható egy japán formula (19, 20):

$$LDL \text{ átlagos mérete} = LDL\text{-}Chol / LDL_B$$

ahol az apoB-asszociált

$$LDL_B = ApoB - 0,09Chol + 0,09HDL - 0,08TG$$

A kérdés aktualitását mutatja, hogy a 2009. évi EUROMEDLAB kongresszuson thaiföldi szerzők (21) a Friedewald, ApoB és Lp(a)-típusú képletekkel számított LDL-C-t vizsgálták. Bár 4,5 mmol/l alatti TG-nél mindhárom számított LDL-C jól korrelált a direkt LDL-C-vel, koszorúér-betegség rizikóbecslésre magas TG-nél a direkt LDL-C meghatározást javasolták.

PROBLÉMÁS ESETEK TOVÁBBI VIZSGÁLATA

Az elmúlt három évben, mióta a szelektív szolubilizációs enzimatiskus módszerrel határozzuk meg az LDL-C-t, ritkán előfordult, hogy normál vagy magas összkoleszterin mellett májbetegyeknél (magas transzaminázok, emelkedett összbilirubin és konjugált bilirubin, alacsony albumin) nagyon alacsony LDL-C-értéket kaptunk.

Ez ellentmondott az összkoleszterinnek és a normál vagy emelkedett TG-nek, így a mintákat elektroforézissel és eliminációs LDL-C reagenssekkkel is analizáltuk (Diagnosticum, Beckman Coulter/Olympus). Eliminációs módszerrel a magasabb, reális LDL-C-t kaptunk (2. táblázat).

Hasonló mérési nehézséget korábban LDL-C és a HDL-C esetén akkor láttunk, ha a TG 13 mmol/l feletti volt, ezekben a betegekben azonban nem erről volt szó. A 37-136 μmol/l közötti összbilirubin az

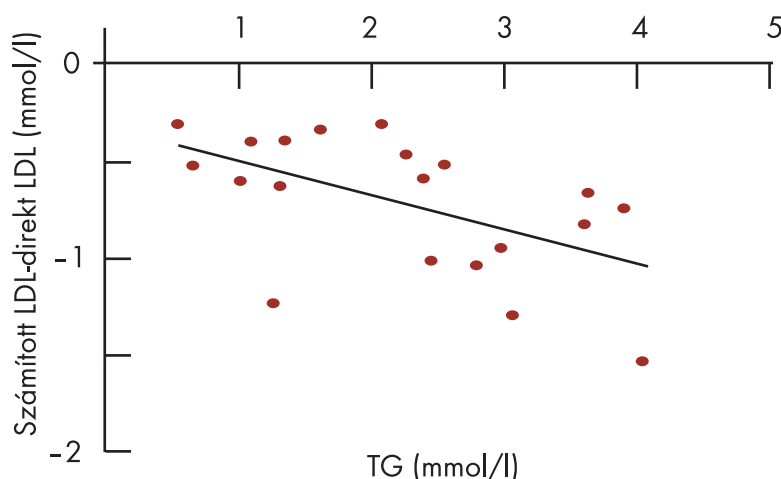
epesztékek magasabb szintjére utalt, amelyek lipid detergensként interferálhatnak a szolubilizációs reagenssel (22). A többi lipidfrakció mellett „maszkolhatták” az LDL-C-t vagy az enzimek valamelyikét. Feltévéünk alapja, hogy az ilyen reakció-görbe mindkét fázisa lapos, nem indul el a CHOD-POD reakció hígításra sem. Ilyenkor alternatív lipid meghatározást kell végezni, pl. eliminációs módszerrel vagy lipoprotein elektroforézist. Májbetegyekben egyébként ismert tény, hogy a csökkent reverz koleszterintranszport is csökkenti az LDL-C-t.

RÖVID HAZAI HELYZETKÉP

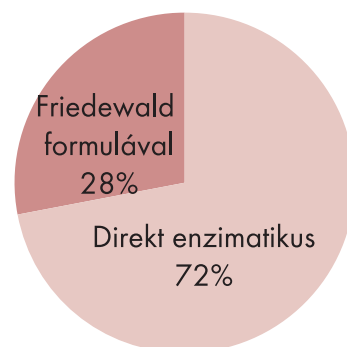
A Qualicont Kht. 2009. évi 3. körkontroll adatainak elemzése alapján 36 laboratórium küldött be LDL-C-eredményt, amelyből tízen csak számították az LDL-C-t, 26 résztvevő direkt mérést végzett, de nyolc különféle cégtől származó reagenssel (5. ábra). A normál mintára a 26 mérés átlaga 2,64 mmol/l volt, 14%-os variációs koefficienssel. A második minta átlaga 6,23 mmol/l volt 11%-os variációval. Tíz résztvevő Roche homogén LDL-C reagenst használt, itt 10% alatti volt a szórás, de a normál minta átlaga kb. 10%-kal lefelé torzított (2,35 mmol/l). Bár a homogén LDL-C tesztek rutin hibája 5% alatti, a laboratóriumok közötti nagyobb szórás oka a reagenszek és kalibrátorok közötti eltérés lehet. A fentiek ellenére a homogén enzimatiskus LDL-C napjainkban egy élvonalbeli, gyakori teszt. Intézetünkben (DEOEC, KBMPI) az LDL-C a HDL-C-hez hasonló gyakoriságú vizsgálat, amelynek száma 2008-ban meghaladta a harmincezetet.

A számított és direkt LDL-C közötti eltérés miatt nem ajánlott, hogy a két módszert kombináljuk egy laboratóriumban. Korábban erre bizonyos finanszírozási korlátok miatt került sor, de a szakmai indokok érvényesülésével ma a finanszírozás nem TG-szinthez kötött. Mivel a lipidcsökkentő terápia monitorozása LDL-C-vel történik, a relatív változás mellett azt is tudnunk kell,

4. ÁBRA: LDL-KOLESZTERIN 20 AZNAPI SZÉRUMBÓL ROCHE DIREKT LDL-C REAGENSSEL (INTEGRA-800, ROCHE CFAS-LIPID KALIBRÁTOR), BLAND-ALTMAN ÉRTÉKELÉS (15)



5. ÁBRA: AZ LDL-C-MEGHATÁROZÁS HAZAI MÓDSZEREINEK MEGOSZLÁSA 36 LABORÁTORIUMBAN (QUALICONT, 2009)



2. TÁBLÁZAT: SZELEKTÍV SZOLUBILIZÁCIÓS MÓDSZERREL AZ 1.-6. MÁJBETEGEKNÉL A VÁRTNÁL ALACSONYABB LDL-C-T KAPTUNK ILLETVE MEGFELELT. ELIMINÁCIÓS MÓDSZERREL AZ LDL-C MEGFELEL AZ ÖSSZKOLESZTERINNEK ÉS LIPID ELEKTROFORÉZISNEK. 7. MINTA: MÁJBETEGSÉG NÉLKÜLI HYPERCHOLESTERINAEMIA ESETÉN A KÉT MÓDSZERREL KAPOTT LDL-C HASONLÓ

MINTA	CHOL (MMOL/L)	LDL-C (MMOL/L) SZELEKTÍV SZOLUBILIZÁCIÓ	LDL-C (MMOL/L) ELIMINÁCIÓ	HDL-C (MMOL/L) SZELEKTÍV SZOLUBILIZÁCIÓ	TG (MMOL/L)	LIPID ELEKTROFORÉZIS: PREB + B
1.	3,76	<0,1	2,62	<0,08	2,31	0,87%
2.	4,56	<0,1	3,98	<0,08	3,39	0,89%
3.	7,28	1,29	4,56	0,29	5,76	0,88%
4.	8,18	0,3	6,1	0,14	3,81	11+88%
5.	15,71	1,58	9,5	0,33	3,77	23+74%
6.	12,33	4,28	9,86	0,42	2,42	26+35%
7.	8,46	6,61	6,41	2,20	0,86	7+64%

hogy pl. igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén elérték-e a 2 mmol/l alatti értéket. A fentiek miatt a monitorozást célszerű ugyanabban a laboratóriumban végezni. Megfontolandó a laboratóriumok

számára a 2009-es Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia felvetése, hogy a leleten az LDL-C-érték mellett szerepeljen, hogy számított vagy direkt módon került meghatározásra.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton mondunk köszönetet dr. Sárkány Erikának a QualiCont Kft. igazgatójának az adatok rendelkezésre bocsátásáért.

IRODALOM

- National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) NIH Publication 1995; 93–3095.
- A lipoproteinek, mint cardiovascularis rizikófaktorok. Népjóléti Közöny 1998; 19: 2835.
- Pados Gy, Karádi J, Paragh Gy, et al. Aktualitások a cardiovascularis kockázat értékelésében és a preventív terápiában a II. Magyar terápiás Konszenzus Konferencia ajánlásaiban. Orvosi Hetilap 2006; 147 (28): 1299–1306.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP-III), NIH publication 2001; 1: 3670.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–1504.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–1080.
- Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 81: 578–581.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. Circulation 2002; 106: 2055–2060.
- van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E, et al. The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2003; 10: 451–455.
- Grundt SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 720–732.
- Rifoi N, Warnick GR, McNamara JR. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol in serum: a status report. Clin Chem 1992; 38: 150–160.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499–502.
- Aradi P. A lipid és diabetes diagnosztika aktuális problémái. MLDT Kongresszus, Klin Kis Lab Med 2006; 32 (Suppl): 19.
- Pisani T, Gebski CP, Leary ET, et al. Accurate direct determination of LDL cholesterol using an immunoseparation reagent and enzymatic cholesterol assay. Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 1127.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for comparing methods of clinical measurements. Lancet 1986; 307–310.
- Aufenanger J, Zawta B. LDL Cholesterol. Don't guess. Measure it! Clin Lab 1999; 45: 617–622.
- Scaru AM. Lipoprotein(a), Friedewald Formula and NCEP Guidelines. American Journal of Cardiology 2001; 87: 608–609.
- Dalfino F, Sodré FL, Castilho LN, et al. Determinants of serum lipoprotein(a) concentration in normolipidemic individuals without clinical atherosclerosis. Annals of Clin Biochem 2005; 42: 398–399.
- Hattori J, Suzuki M, Tsushima M, et al. Development of approximate formula for LDL-cholesterol, LDL-apo B and LDL-cholesterol/LDL-apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL. Atherosclerosis 1998; 138: 289–299.
- Paragh Gy, Seres I, Harangi M, et al. Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. Br J Pharmacol 2006; 61 (6): 694–701.
- Chittamma A, Vanavan S, Sritara, et al. Comparison of LDL-cholesterol values determined by the direct measurement and calculated from various formulas in the large population. Clin Chem Lab Med 2009; 47 (Suppl): S277.
- Esteban-Salan M, Aguilar-Doreste JA, Arranz-Pena ML, et al. Multicentric evaluation of the homogenous LDL-cholesterol Plus assay: Comparison with beta-quartrivication and Friedewald formula. Clin Biochem 2008; 41: 1402–1409.